

**(WO/2001/083464) OXADIAZOLE DERIVATIVES HAVING THERAPEUTIC OR PREVENTIVE EFFICACIES AGAINST GLOMERULAR DISORDERS**

Biblio Data Description Claims National Phase Notices Documents

## Latest bibliographic data on file with the International Bureau

Publication Number: WO/2001/083464 International Application No.: PCT/JP2001/003215

Publication Date: 08.11.2001

International Filing Date: 16.04.2001

Chapter 2 Demand Filed: 02.08.2001

Int. Class.: A61K 31/4245 (2006.01), A61K 31/4439 (2006.01), C07D 271/06 (2006.01)

Applicants: SHIONOGI &amp; CO., LTD. [JP/JP]; 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP) (All Except US)

SHINOSAKI, Toshihiro [JP/JP]; c/o Shionogi &amp; Co., Ltd. 1-1, Futabacho 3-chome Toyonaka-shi, Osaka 561-0825 (JP) (US Only).

NINOMIYA, Mitsuyoshi [JP/JP]; c/o Shionogi &amp; Co., Ltd. 1-1, Futabacho 3-chome Toyonaka-shi, Osaka 561-0825 (JP) (US Only)

WATANABE, Fumihiko [JP/JP]; c/o Shionogi &amp; Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku Osaka-shi, Osaka 553-0002 (JP) (US Only).

Inventors: SHINOSAKI, Toshihiro [JP/JP]; c/o Shionogi &amp; Co., Ltd. 1-1, Futabacho 3-chome Toyonaka-shi, Osaka 561-0825 (JP)

NINOMIYA, Mitsuyoshi [JP/JP]; c/o Shionogi &amp; Co., Ltd. 1-1, Futabacho 3-chome Toyonaka-shi, Osaka 561-0825 (JP)

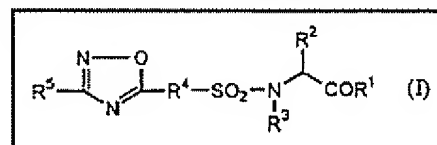
WATANABE, Fumihiko [JP/JP]; c/o Shionogi &amp; Co., Ltd. 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku Osaka-shi, Osaka 553-0002 (JP).

Agent: YAMAUCHI, Hideaki; Shionogi &amp; Co., Ltd. Intellectual Property Department 12-4, Sagisu 5-chome, Fukushima-ku Osaka-shi, Osaka 553-0002 (JP).

Priority Data: 2000-120235 21.04.2000 JP

Title: OXADIAZOLE DERIVATIVES HAVING THERAPEUTIC OR PREVENTIVE EFFICACIES AGAINST GLOMERULAR DISORDERS

**Abstract:** Pharmaceutical compositions for the treatment or prevention of glomerular disorders, which contain as the active ingredient compounds of the general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts of both, or solvates of them: (I) wherein R<sup>1</sup> is hydroxyl or the like; R<sup>2</sup> is optionally substituted lower alkyl or the like; R<sup>3</sup> is hydrogen or the like; R<sup>4</sup> is optionally substituted arylene or the like; and R<sup>5</sup> is optionally substituted aryl or the like



**Designated States:** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.  
 African Regional Intellectual Property Org. (ARIPO) (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW)  
 Eurasian Patent Organization (EAPO) (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  
 European Patent Office (EPO) (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR)  
 African Intellectual Property Organization (OAPI) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publication Language: Japanese (JA)

Filing Language: Japanese (JA)

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2001 年 11 月 8 日 (08.11.2001)

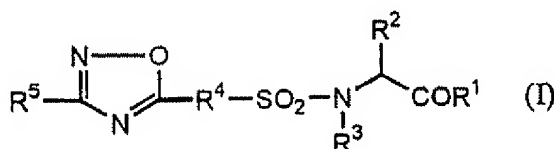
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/83464 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 271/06, 413/04, 413/14, 413/12, A61K 31/4245, 31/4439, A61P 13/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03215
- (22) 国際出願日: 2001 年 4 月 16 日 (16.04.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-120235 2000 年 4 月 21 日 (21.04.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町三丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 篠崎俊宏 (SHI-NOSAKI, Toshihiro) [JP/JP] 二宮光義 (NINOMIYA, Mitsuyoshi) [JP/JP]; 〒561-0825 大阪府豊中市二葉町三丁目1番1号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP) 渡邊文彦 (WATANABE, Fumihiko) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 山内秀晃, 外 (YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲五丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: OXADIAZOLE DERIVATIVES HAVING THERAPEUTIC OR PREVENTIVE EFFICACIES AGAINST GLOMERULAR DISORDERS

(54) 発明の名称: 糸球体障害治療または予防作用を有するオキサジアゾール誘導体



substituted aryl or the like

(57) Abstract: Pharmaceutical compositions for the treatment or prevention of glomerular disorders, which contain as the active ingredient compounds of the general formula (I), prodrugs of the same, pharmaceutically acceptable salts of both, or solvates of them: (I) wherein R<sup>1</sup> is hydroxyl or the like; R<sup>2</sup> is optionally substituted lower alkyl or the like; R<sup>3</sup> is hydrogen or the like; R<sup>4</sup> is optionally substituted arylene or the like; and R<sup>5</sup> is optionally

[続葉有]

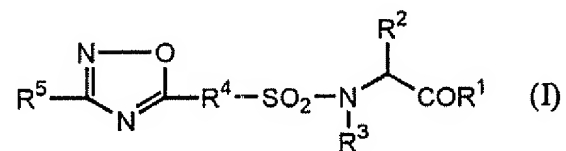
WO 01/83464 A1



---

(57) 要約:

一般式 (I) :



(式中、 $\text{R}^1$ はヒドロキシ等； $\text{R}^2$ は置換されていてもよい低級アルキル等； $\text{R}^3$ は水素原子等； $\text{R}^4$ は置換されていてもよいアリレン等； $\text{R}^5$ は置換されていてもよいアリアル等)で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する糸球体障害の治療または予防のための医薬組成物。

## 明細書

糸球体障害治療または予防作用を有するオキサジアゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明は、オキサジアゾール環を有するスルホンアミド誘導体を有効成分として含有する糸球体障害の治療または予防のための医薬組成物に関する。

## 背景技術

10 糸球体は糸球体上皮細胞、メサングウム細胞、内皮細胞、およびボウマン嚢上皮細胞より構成されている。この糸球体は、血液を濾過して原尿（分子量10000以下の血漿成分とほぼ同じものが含まれている）を生成している。通常、濾過過程において、血液中の必要な物質、特に血清蛋白が尿中に漏出しないように制御されている。

15 糸球体に障害が生じると、糸球体構成細胞の1つであるメサングウム細胞の増殖とその周辺の基質の増生がおこり、尿中蛋白の排泄量が増加する。尿中蛋白排泄量が増加すると、糸球体障害から尿細管障害へと腎機能が低下することが知られている。このことから、尿中蛋白排泄量を抑制することにより、糸球体障害に伴って認められる種々の病態が改善されると考えられる。またこのような障害は、  
20 原発性のものだけではなく、糖尿病のような全身性疾患によっても引き起こされる。しかし、その発症進展機序は未だ不明な点が多く、根本的な治療法は確立していない。

現時点での治療は対症療法が行われているが、これらは多くの問題を抱えている。例えば、腎炎の多くが免疫学的機序によって惹起されと考えられているため、腎炎患者に免疫抑制剤が使用されるが、長期投与により腎毒性が生じる。また、ステロイド剤も使用されるが、薬剤に抵抗性を示す腎炎が存在する。最近、  
25 アンギオテンシン変換酵素阻害剤（降圧剤）が腎炎に有効であることが判明した

が、血圧を低下させることなく作用する薬剤が求められている。

このように糸球体障害の薬物治療は試行錯誤の状態である。糸球体障害の成因は一様ではなく、臨床経過が多様で経過を予測することが困難であることが、さらにその治療を困難にしている。

- 5      MMP阻害剤が糸球体障害治療剤として有効であることが、WO 99 / 0 4 7 8 0 に記載されている。

腎炎治療剤として上記以外に、特開平 9 - 8 7 1 7 6 記載の化合物が挙げられる。

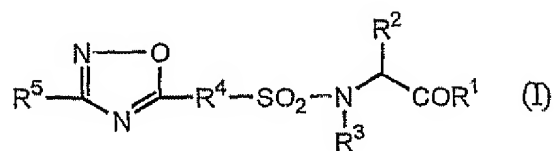
- 10      本発明化合物と類似の側鎖およびMMP阻害作用を有する化合物が、WO 9 7 / 2 7 1 7 4 等に記載されている。

#### 発明の開示

- 糸球体腎炎、糖尿病性腎症等の糸球体障害の発症進展を抑制する薬剤（尿中蛋白排泄量を抑制する薬剤）、特に医薬品としてより安全で有効性の高い薬剤の開  
15      発が望まれている。

- 本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種のオキサジアゾール環を有するスルホンアミド誘導体が安全で有効性の高い糸球体障害（特に糸球体腎炎、糖尿病性腎症）の治療剤または予防剤として有効に機能し得ることを  
20      見出した。

すなわち、本発明は、1) 一般式 (I) :



(式中、R<sup>1</sup>はNHOH、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

- 25      R<sup>2</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリ

ール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール  
または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$R^3$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリ  
ール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール

5 または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

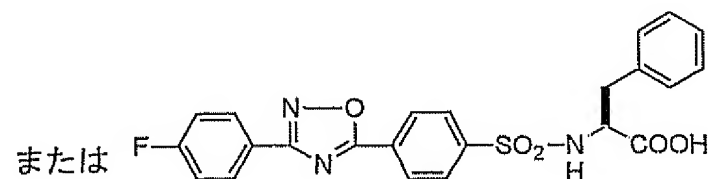
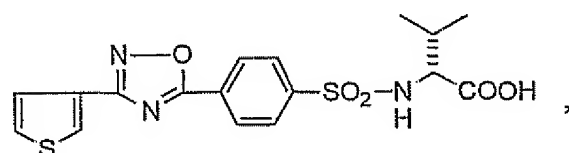
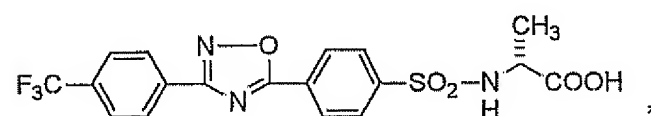
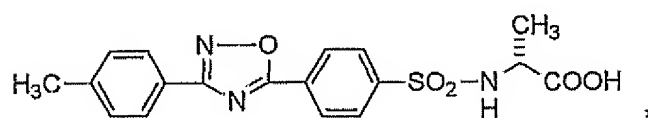
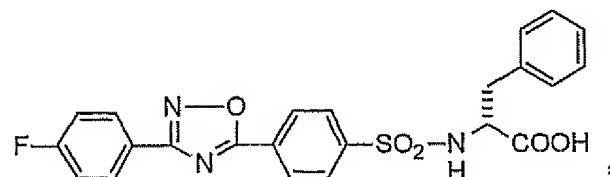
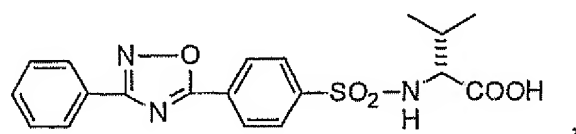
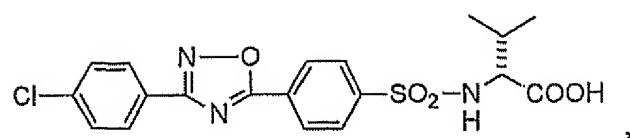
$R^4$ は置換されていてもよいアリレン、または置換されていてもよいヘテロアリレ  
ン；

$R^5$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、ま  
たは置換されていてもよい非芳香族複素環基）で示される化合物、そのプロドラ

10 ッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成  
分として含有する糸球体障害の治療または予防のための医薬組成物に関する。

さらに詳しくは、以下に示す2)～5)に関する。

2) 式：



で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

3) 2) 記載の化合物を有効成分として含有する糸球体障害の治療または予防のための医薬組成物。

4) 糸球体障害を治療するための医薬を製造するための 2) 記載の化合物の使用。

5) 2) 記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の糸球体障害を治療する方法。

10 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキ

ル」なる用語は、炭素原子数 1～8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル  
5 等が挙げられる。好ましくは、C1～C6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C1～C3 アルキルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が 2～8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、  
10 種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C2～C6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4 アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が 2～8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-  
15 ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル等が挙げられる。好ましくは、C2～C6 アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C2～C4 アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が 3～8 個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、  
20 シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくは C3～C6 シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリアル」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、  
1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。

25 本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリアル」が 1 またはそれ以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニ



ルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。

- 5 R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>における「アラルキル」としては、ベンジルが好ましい。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリアル」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリアル、非芳香族複素環、もしくは他のヘテロアリアルと縮合していてもよく、これらは可能な全  
10 ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソキサゾリル（例  
15 えば、3-イソキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジ  
20 アゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、1, 3, 4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、インダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、プリニル（例えば、8-プリニル）、キノ  
25 リジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、キノリル（例えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、

キノランル（例えば、2-キノランル）、キナゾリニル（例えば、2-キナゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2-カルバゾリル、3-カルバゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1-アクリニジル、2-アクリニジル）、ジベンゾフラニル（例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾイソキサゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキサジアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、3-ベンゾイソチアゾリル）、ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、ベンゾフリル（例えば、3-ベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）等が挙げられる。

15  $R^2$ における「ヘテロアリール」としては、インドリル、イミダゾリルが好ましい。

$R^5$ における「ヘテロアリール」としては、チエニル、ピリジル、ジベンゾフラニル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピロリルが好ましい。さらに好ましくは3-チエニルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が1または2以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール-2-イル）メチル）、インドリルメチル（例えば、インドール-3-イルメチル）、イミダゾリルメチル（例えば、イミダゾール-5-イルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、1-インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル）

ル)、ベンゾキノリルメチル(例えば、2-ベンゾキノリルメチル)、ベンゾイミダゾリルメチル(例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル)、ピリジルメチル(例えば、4-ピリジルメチル)等が挙げられる。

5  $R^2$ における「ヘテロアリールアルキル」としては、インドール-3-イルメチル、イミダゾール-5-イルメチルが好ましい。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5~7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル(例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル)、  
10 ピロリニル(例えば、3-ピロリニル)、イミダゾリジニル(例えば、2-イミダゾリジニル)、イミダゾリニル(例えば、イミダゾリニル)、ピラゾリジニル(例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル)、ピラゾリニル(例えば、ピラゾリニル)、ピペリジル(例えば、ピペリジノ、2-ピペリジル)、ピペラジニル(例えば、1-ピペラジニル)、インドリニル(例えば、1-インドリニル)、  
15 イソインドリニル(例えば、イソインドリニル)、モルホリニル(例えば、モルホリノ、3-モルホリニル)、4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン等が挙げられる。

$R^5$ における「非芳香族複素環」としては、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピロリニル、モルホリニル等が好ましい。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは1, 4-フェニレンが挙げられる。

25 本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、チオフェンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2, 5-チオフェンジイル、2, 5-フラ

ンジイル等が挙げられる。好ましくは2, 5-チオフエンジイルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、  
n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキ  
シ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましく  
5 は、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、  
n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」な  
る用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまた  
はアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例え  
10 ば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」お  
よび「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。  
好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙  
15 げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカル  
ボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピ  
ルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級ア  
20 ルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1~8個所、好ましくは1~5個所  
置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、ト  
リクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、ト  
リクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキ  
25 シ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルスルホニル」としては、メチルスルホニル、エチ  
ルスルホニル等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、単独もしくは他の用語と組み合わせて用いられる「置換アミノ」なる用語は、前記「低級アルキル」、「アラルキル」、「ヘテロアリールアルキル」、または前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを包含する。  
5 例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

10 本明細書中、「置換アミノカルボニル」としては、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキル  
15 チオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラルキルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ  
20 基、置換されていてもよいウレイド（例えば、ウレイド、N'-メチルウレイド等）等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

本明細書中、「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環」、「置換されてい  
25 てもよいアラルキル」、および「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプ

ト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキル  
オキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、非置換もしくは  
置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、  
置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換さ  
5 れていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキ  
ルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、または置換されていてもよいウレイド（例  
えば、ウレイド、N'-メチルウレイド等）等が挙げられる。これらは、全ての  
可能な位置で1個以上置換しうる。

R<sup>4</sup>における「置換されていてもよいアリレン」および「置換されていてもよい  
10 ヘテロアリレン」としては非置換のものが好ましい。置換基としては、ハロゲン、  
ニトロ、シアノ、低級アルキルオキシ等が挙げられる。

R<sup>5</sup>における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテ  
ロアリール」、および「置換されていてもよい非芳香族複素環」の置換基として  
は、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、  
15 低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、カルボキシ、ハロ低級アルキル、ハロ低  
級アルキルオキシ、非置換もしくは置換アミノ、非置換もしくは置換アミノカル  
ボニル等が好ましい。さらに好ましくは、ハロゲン、低級アルキルが挙げられる。

R<sup>5</sup>における「置換されていてもよいアリール」としては、非置換のアリールま  
たはハロゲンもしくは低級アルキルで置換されたアリールが好ましい。

20 また、上記一般式（I）で表わされる化合物は、変形性関節症、大動脈瘤、お  
よび糖尿病性網膜症の治療剤として有用であると考えられる。

変形性関節症の治療剤としての効果を確認する方法としては、以下に示す3つ  
の方法が挙げられる。

（ウサギ初代培養関節軟骨細胞に対する化合物の作用）

25 3週齢のNZW系ウサギ（北山ラベス社製）の大腿骨膝および肩関節より関節軟  
骨細胞をメスで切り出し、0.05%ヒアルロニダーゼ（Sigma社製）および0.2%ト  
リプシン処置後、0.2%コラゲナーゼ（岩城硝子社製）で消化して分離培養する。

関節軟骨細胞を用いて、細胞外基質なかでもグリコサミノグリカンおよびコラーゲンの分解量を測定するために、予めグリコサミノグリカンを  $^{35}\text{S}$  標識硫酸（アマシャム社製）で、コラーゲンを  $^3\text{H}$  標識 L-proline で標識し培地中へ遊離したアイソトープ量を測定する。具体的には関節軟骨細胞を、細胞培養用の 24 穴プレート（Costar 社製）に、一穴あたり 300,000 個の細胞密度で培養する。培地はウシ胎仔血清（最終濃度 10%）、100U/mL のペニシリン（GIBCO 社製）、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  のストレプトマイシン（GIBCO 社製）を含む Dulbecco の MEM 培地（ニッスイ社製）を用いる。

軟骨細胞がコンフルエントに達した時点で、 $^{35}\text{S}$  標識硫酸（アマシャム社製）および  $^3\text{H}$  標識 L-proline（アマシャム社製）をそれぞれ一穴あたり 10  $\mu\text{Ci}$  および 1  $\mu\text{Ci}$  添加し 24 時間培養する。細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄した後、IL-1 $\beta$ （最終濃度 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）および化合物（最終濃度 0.1-10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を含有する同培地に交換し 24 時間培養する。その後、200  $\mu\text{L}$  の培養液中の放射活性を液体シンチレーションカウンター（Packard 社製）で測定する。

15 （ラットアジュバント関節炎モデルに対する化合物の関節破壊抑制効果）

7 週齢の雌性 Lewis ラット（日本チャールズリバー社製）を用いて、Fletcher らの方法（J. Pharmacol. Exp. Ther. 284(2): 714-721）に従い牛酪死菌を右後肢足蹠へ投与しラットアジュバント関節炎モデルを作製する。投与翌日から溶媒である 0.5%メチルセルロース溶液、あるいは 30mg/kg の化合物を 1 日 1 回経口投与する。投与 21 日後、後肢腫脹の程度を体積記録計（塩野義社製）を用いて測定した後、脾臓および胸腺を採取し重量を測定する。また、両後肢の X 線撮影（OHMIC 社製）を行う。X 線像の判定は関節破壊の程度により 0（正常）から 3（骨・軟骨完全破壊）までのスコアで盲検法により行う。

（ウサギ変形性関節症モデルに対する化合物の病態抑制効果）

25 12 週齢の雌性 NZW 系ウサギ（北山ラベス社製）を用いて、Colombo らの方法（Arthritis Rheum. 26(7): 875-886, 1983）に従い右側膝関節半月板の部分切除、外側側副靱帯切除を行い、ウサギ変形性膝関節症モデルを作製する。手術 1 時間

前から溶媒 0.5%メチルセルロース溶液、あるいは 30mg/kg の化合物を 1 日 1 回、3 週間連日経口投与する。

投与最終日の翌日、右側大腿骨遠位部および脛骨近位部を採取し、関節表面をデジタルカメラ（ニコン社製）で撮影し損傷面積を画像解析により算出する。組織は 1%セチルピリジニウムクロライド（Sigma 社製）を含む 10%中性緩衝ホルマリン（関東化学社製）に 1 週間浸漬して固定した後、バンドソー（EXAKT 社製）で切り出した後に脱灰液 B（和光純薬社製）を用いて 3 週間脱灰する。切り出した部位を、自動包埋装置（Tissue-Tek 社製）を用いてパラフィンへ包埋し、パラフィンプロックとする。

- 10      パラフィンプロックをミクロトーム（MICROM 社製）を用いて厚さ 3  $\mu$ m の切片を作製し、スライドガラス（松浪硝子社製）に貼り付け、乾燥する。乾燥後、切片をキシレンに漬けてパラフィンを除去し、エタノールから水までの段階希釈系列に漬けて水中に保存する。その切片を 0.3%サフラニン-O（CHROMA-GESELLSCHAFT 社製）染色を施し、顕微鏡で観察し、Kikuchi らの方法
- 15      （Osteoarthritis Cartilage 4, 99-110, 1996）に従い組織学的スコアを盲検法により測定する。

大動脈瘤の治療剤としての効果を確認する方法としては、以下に示す 2 つの方法が挙げられる。

（エラスターゼ誘発ラット腹部大動脈瘤モデルを用いたアッセイ）

- 20      体重 380~430g の Sprague-Dawley 系統雄性ラットを用いる。腹部および左大腿部を麻酔下に切開し、腎臓下腹部大動脈を長さ約 1cm の範囲に渡って結合組織および大静脈を剥離することによって露出させる。上端をクレンメで挟み血流を止め、分岐細動脈はマイクロクリップ（Sugita Standard Aneurysm Clip for Temporary Occlusion; Mizuho Ikakogyo Co. Ltd., No.0794052）で止める。左大腿動脈から PE50 ポリエチレンチューブ（Clay Adams）を挿入し大動脈当該部位
- 25      中央に先端を位置したのち縫合糸で血管外側から結索しチューブを固定する。PE50 の他端を注射器に接続し、エラスターゼ溶液（Pancreatic Elastase Type I;



Sigma Co.を 0.01M リン酸緩衝液 pH8.0 で 40 倍希釈) を 2 時間 (1.0ml/hour) 注入する。送液にはシリンジポンプ (テルモ、ME-STC525) を用いる。注入終了後全ての器具を取り除き、大腿動脈および表皮切開部を縫合する。以上のモデル作製法は、Anidjar S.ら (Circulation 1990;82:973) の方法を一部改変したもの

5 である。本処理の当日あるいは数日後から 7 日後の解剖日まで MMP 阻害剤を連日投与する。大動脈瘤形成 (拡張) に対する MMP 阻害剤の抑制作用の評価は、大動脈当該部位の直径拡張率および病理組織検査によって行う。大動脈直径の計測は、エラスターゼ注入直前、注入終了直後および解剖時点 (麻酔下で) の合計 3 回行い、デジタルキャリパー (Mitutoyo Co., CD-S15C、誤差 $\pm 0.02\text{mm}$ ) で外径

10 を測定する。注入終了直後から解剖時点までの直径拡張率を対照群と阻害剤投与群とで比較する。病理組織切片にはエラスチカ-マッソン染色を施し、エラスチン繊維の断裂状態を対照群と投薬群とで比較する。エラスチン繊維断裂は、組織中エラスチンあるいはデスモシン含量をアミノ酸分析計等で定量することによって

も測定する。

15 (ウサギ腹部大動脈瘤モデルを用いたアッセイ)

0.5% コレステロール含有飼料を 1~2 週間与え血中コレステロール値が上昇した状態の雄性 NZW ウサギ (体重 2.5kg 前後) を用いる。麻酔下に腹部を切開し、腎臓下腹部大動脈を長さ約 2cm の範囲に渡って結合組織および大静脈を剥離することによって露出させる。0.05M Sodium Thioglycollate (Sigma) と 0.15M  $\text{CaCl}_2$

20 を含んだ 0.1M Tris-HCl-buffer (pH 7.5) を絵筆で 15 分間大動脈当該部位に塗布した後切開部を縫合する。以上のモデル作製法は、Freestone T.ら (Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:10-17) の方法を一部改変したものである。本処理の当日ないしは数日後から 2 ないし 3 週間後の解剖日まで MMP 阻害剤を連日投与する。大動脈瘤形成 (拡張) に対する MMP 阻害剤の抑制作用の評価は、大動脈

25 当該部位の直径拡張率および病理組織検査によって行う。大動脈直径の計測は、Tris-HCl-buffer 塗布直前、塗布終了直後および解剖時点 (麻酔下で) の合計 3 回行い、デジタルキャリパー (Mitutoyo Co., CD-S15C、誤差 $\pm 0.02\text{mm}$ ) で外径を

測定する。塗布終了直後から解剖時点までの直径拡張率を対照群と阻害剤投与群とで比較する。病理組織検査については上記のラットを用いたアッセイと同様に行う。

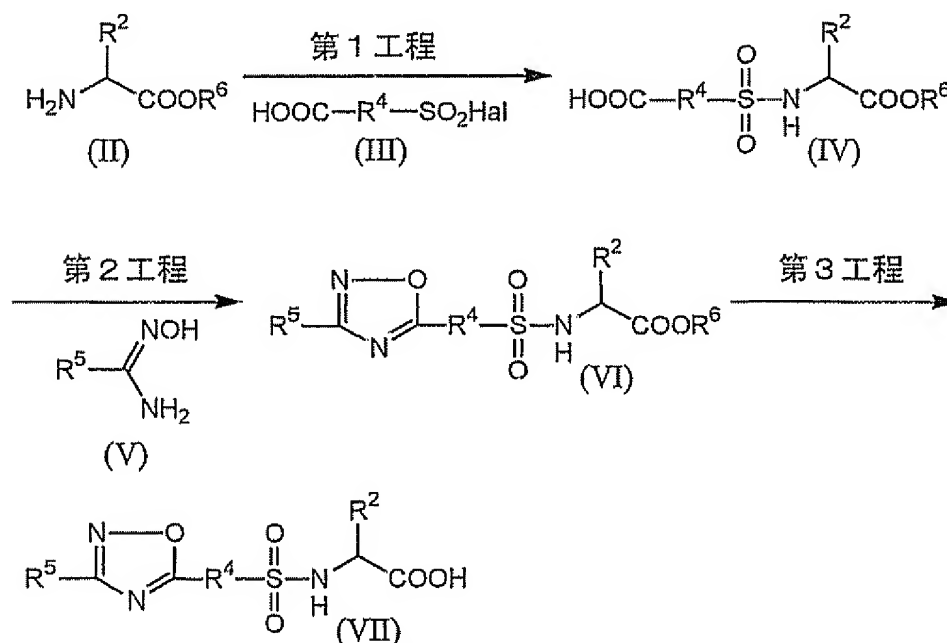
糖尿病性網膜症の治療剤としての効果を確認する方法としては、以下に示す 3  
5 つの方法が挙げられる。

(眼内血管新生に対する薬効評価系)

7 日齢の C57BL/6J 系マウスを 75%酸素条件下で 5 日間飼育する。その後通常  
空気下で 5 日間飼育後、マウスの眼球を摘出し、10%ホルマリン溶液中で浸漬固  
10 定する。固定した眼球は、パラフィン包埋し、約 100  $\mu\text{m}$  間隔で厚さ 6  $\mu\text{m}$  の断続  
組織切片を作成する。視神経乳頭を含まずレンズを有する組織切片を PAS 染色し、  
網膜から硝子体へ突出する細胞の核数を新生血管の指標として計測する。薬物は  
腹腔内、皮下あるいは経口投与し、薬効評価する。

発明を実施するための最良の形態

15 本発明化合物 (I) は、WO 97/27174 に記載されている方法および以  
下に示す方法で合成することができる。



(式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$ 、および  $\text{R}^5$  は前記と同意義、Hal はハロゲン、 $\text{R}^6$  はカルボ

キシル基の保護基)

(第1工程)

出発原料である化合物 (I I) をスルホンアミド誘導体 (I V) へと導く工程である。WO 97/27174 に記載されている (A 法—第1工程) と同様の方

5 法で行うことができる。

(第2工程)

化合物 (I V) と化合物 (V) を反応させ、オキサジアゾール環を構築する工程である。

化合物 (I V) をジグライム、トルエン等の溶媒に溶解し、0℃～30℃、好  
10 ましくは0℃～20℃で塩化オキサリルおよびジメチルホルムアミドを加え、好  
ましくは60分～120分攪拌する。化合物 (V) およびピリジンのジグライム、  
トルエン溶液に、上記で調製した酸クロリド溶液を氷冷下で加え、0℃～110℃  
で2時間～18時間、好ましくは2時間～3時間攪拌する。通常の後処理を行う  
ことにより化合物 (V I) を得ることができる。

15 (第3工程)

化合物 (V I) のカルボキシ基の保護基を脱保護し、化合物 (V I I) を得  
る工程である。Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green  
(John Wiley & Sons) 等に記載の方法に従って行うことができる。

20 糸球体障害治療または予防作用は、WO 99/04780 に記載の E-30 抗  
体により惹起された腎炎モデルラットを用いて確認した。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物  
も包含される。例えば、アルカリ金属 (リチウム、ナトリウム、カリウム等)、  
25 アルカリ土類金属 (マグネシウム、カルシウム等)、アンモニウム、有機塩基お  
よびアミノ酸との塩、または無機酸 (塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等)、お  
よび有機酸 (酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p

ートルエンスルホン酸等)との塩、適当な溶媒との溶媒和物が挙げられる。これらの塩および溶媒和物は、通常行われる方法によって形成させることができる。溶媒和物としては水和物が好ましい。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

- 5 本発明には本発明化合物のプロドラッグも包含される。プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば *Design of Prodrugs*, Elsevier, A
- 10 m s t e r d a m 1985 に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、
- 15 エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、*N*, *N*-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるア
- 20 シルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCO}(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCO}(\text{m-COONa-Ph})$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好
- 25 ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)$

CH<sub>3</sub>等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する実験例の記載の通り、強い糸球体障害治療および／または予防作用を有する。

また、本発明化合物は総じて投与後の腎臓移行性が高く、P-450酵素阻害がないこと等の体内動態が優れているため、医薬品として使用するにあたり好ましい性質を有している。

本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、  
10 顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、  
経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物  
の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬  
用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合に  
は、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

15 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なる  
が、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好まし  
くは1～20mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明  
はこれらにより限定されるものではない。

20 実施例中、以下の略号を使用する。

Me : メチル

Et : エチル

n-Pr : n-プロピル

i-Pr : イソプロピル

25 n-Bu : n-ブチル

i-Bu : イソブチル

t-Bu : tert-ブチル

Ph : フェニル

Bn : ベンジル

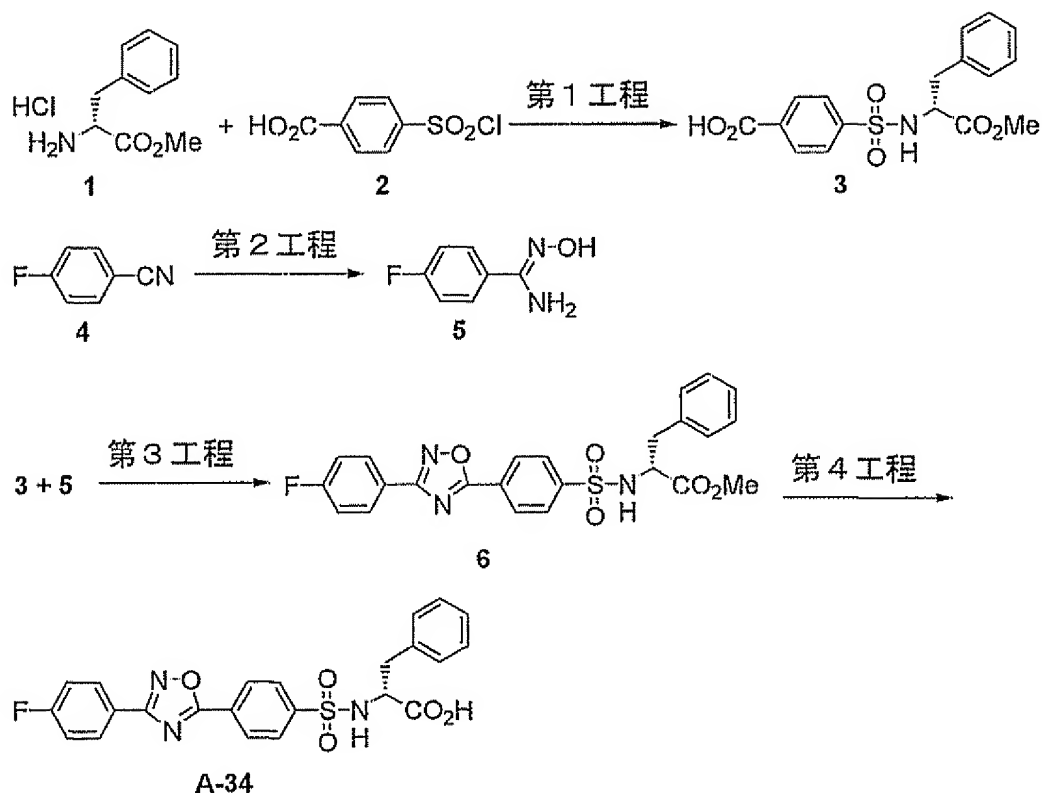
Indol-3-yl methyl : インドール-3-イルメチル

DMSO : ジメチルスルホキシド

5

## 実施例

### 実施例 1 化合物 (A-34) の調製



(第 1 工程)

- 10 D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1) (18.12 g, 84 mmol) の水 (100 ml) 溶液に、氷冷下 2mol/L 炭酸ナトリウム水溶液 (61.25 ml) と 4-クロロスルホニル安息香酸 (2) (16.09 g, 70 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン／ヘキサンで結晶化することにより、融点 188-189°C の目的物 (3) (21.56 g, 15 収率 84.8%) を得た。

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3280, 2956, 1737, 1691, 1428, 1346, 1284, 1166, 723

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.77(dd,  $J = 9.3, 13.5$  Hz, 1H), 2.94(dd,  $J = 5.7, 13.5$  Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 4.01(dt,  $J = 6.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.08-7.23(m, 5H), 7.66(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.97(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.69(d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 13.38(br s, 1H)

$[\alpha]_D + 3.2 \pm 0.9$  ( $c = 0.505$ , DMSO,  $24^\circ\text{C}$ )

元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ )として

計算値 : C;56.19, H;4.72, N;3.85, S;8.82

実験値 : C;56.06, H;4.57, N;3.93, S;8.75

10

(第2工程)

4-フルオロベンゾニトリル (4) (25 g, 0.206 mol) と塩化ヒドロキシルアンモニウム (17.18 g, 0.247 mol) のエタノール (300 ml) 懸濁液に、室温でトリエチルアミン (34.5 ml, 0.247 mol) を加え、 $100^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。エタノールを減圧留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで結晶化することにより、融点  $92-93^\circ\text{C}$  の目的物 (5) (29.96 g, 収率 94.2%) を得た。

15

IR(KBr,  $\nu$  max  $\text{cm}^{-1}$ ) 3455, 3363, 3247, 1646, 1604, 1517, 1384, 1238, 925, 838

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 5.84(s, 2H), 7.16-7.26(m, 2H), 7.67-7.75(m, 2H), 9.63(s, 1H)

20

元素分析( $\text{C}_7\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ )として

計算値 : C;54.54, H;4.58, F;12.33, N;18.17

実験値 : C;54.73, H;4.51, F;12.05, N;18.10

25

(第3工程)

化合物 (3) (30 g, 82.56 mmol) のジグライム (200 ml) 懸濁液に、氷冷下塩

化オキサリル (8.64 ml, 99.1 mmol) とジメチルホルムアミド (0.2 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。化合物 (5) (13 g, 84.3 mmol) とピリジン (20 ml, 0.247 mol) のジグライム (100 ml) 溶液に、上記で調製した酸クロリド溶液を氷冷下で加え、室温で 1 時間、110℃で 3 時間攪拌した。反応液を氷水 (1000 ml) に注ぎ、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合溶液に溶解した。有機層を 2mol/L 塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル／ヘキサンで結晶化することにより、融点 174-176℃の目的物 (6) (30.9 g, 収率 77.7%) を得た。

- 10 IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3336, 1745, 1608, 1421, 1344, 1230, 1168, 1095, 846, 759  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 3.03 (dd, J = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 4.29 (dt, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14-8.23 (m, 2H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H)  
 15  $[\alpha]_D - 1.2 \pm 0.9$  (c = 0.502, DMSO, 24 °C)

元素分析 (C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S) として

計算値 : C;59.87, H;4.19, F;3.95, N;8.73, S;6.66

実験値 : C;59.79, H;4.21, F;3.84, N;8.78, S;6.57

## 20 (第 4 工程)

化合物 (6) (30 g, 62.3 mmol) のジメチルスルホキシド (600 ml) 溶液に、氷冷下 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml) を加え、1 5 時間攪拌した。析出したナトリウム塩を濾取し、氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、1 時間攪拌した。粗結晶を濾取し、アセトン／水で再結晶することにより、融点 214-216℃の目的物

- 25 (A-34) (26 g, 収率 89.3%) を得た。

IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3430, 3286, 1720, 1640, 1490, 1419, 1349, 1236, 1166, 1091, 854, 761



$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.75 (dd,  $J = 9.6, 13.8$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 5.4, 13.8$  Hz, 1H), 3.98 (dt,  $J = 5.1, 9.0$  Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.14-8.23 (m, 4H), 8.61 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> - 31.8 $\pm$ 1.4 ( $c = 0.500$ , DMSO, 25°C)

5 元素分析( $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ )として

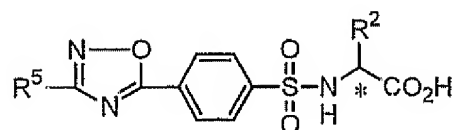
計算値 : C;59.09, H;3.88, F;4.06, N;8.99, S;6.86

実験値 : C;58.83, H;3.91, F;4.09, N;9.12, S;6.87

上記と同様の方法により、以下の表 1 ~ 1 5 に示す化合物 A - 1 ~ A - 3 3 お

10 よび A - 3 5 ~ A - 1 0 8 を合成した。

表 1



実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
2	A-1	Me		R	1.20 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.80 (br s, 1H)
3	A-2	Bn		R	2.74 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.02-7.22 (m, 5H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.11-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 12.86 (br s, 1H)
4	A-3	Bn		R	2.41(s, 3H), 2.74(dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.12(m, 5H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.02(d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83(br s, 1H)
5	A-4	Me		R	1.21(d, J=8.6 Hz, 3H), 3.88(m, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.05(d, J=8.6 Hz, 2H), 8.13(d, J=8.8 Hz, 2H), 8.37(d, J=8.6 Hz, 2H), 8.48(m, 1H), 12.70 (m, 1H)
6	A-5	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (d, J=6.6, 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=3.6, 5.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95(dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.30-8.38 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
7	A-6	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 4H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)

表 2

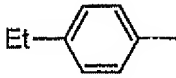
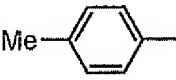
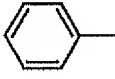
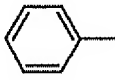
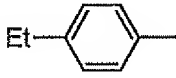
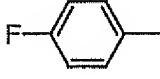
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
8	A-7	Bn		R	1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
9	A-8	Bn		S	2.41 (s, 3H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H)
10	A-9	Indol-3-yl methyl		R	2.86 (dd, J=9.3, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.2, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 5H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.53 (d, J=6.3 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.80 (brs, 1H)
11	A-10	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.73 (brs, 1H)
12	A-11	Bn		S	1.24 (t, J=7.8 Hz, 3H), 2.66-2.80 (m, 3H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.82 (brs, 1H)
13	A-12	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.25 (m, 2H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.33 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H)

表 3

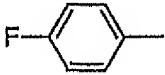
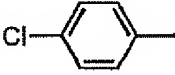
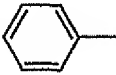
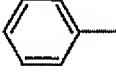
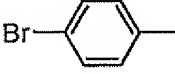
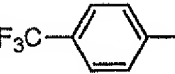
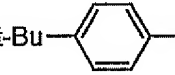
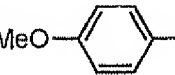
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
14	A-13	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 7.47 (t, J=9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18 (dd, J=5.4, 9.0 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 12.65 (brs, 1H)
15	A-14	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H)
16	A-15	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.62 (br s, 1H)
17	A-16	i-Pr		S	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 3H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.33 (brs, 1H), 8.36 (d, J=7.8 Hz, 2H), 12.63 (brs, 1H)
18	A-17	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H)
19	A-18	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 4H), 8.30-8.50 (m, 5H), 8.40 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H)
20	A-19	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.01-8.08 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 12.61 (br s, 1H)
21	A-20	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 12.45 (br s, 1H)

表 4

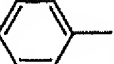
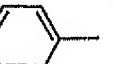
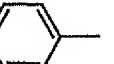
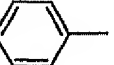
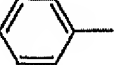
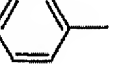
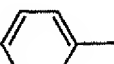
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
22	A-21	i-Pr	n-Bu- 	R	0.75-1.10 (m, 9H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 12.63 (br s, 1H)
23	A-22	i-Pr	Et- 	R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.71 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, J=5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01-8.07 (m, 4H), 8.32-8.38 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
24	A-23	i-Pr	Et- 	S	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 4H), 8.33 (brs, 1H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 12.65 (brs, 1H)
25	A-24	i-Pr	i-Pr- 	R	0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.61 (dd, J=6.6, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
26	A-25	i-Pr	MeS- 	R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.61 (dd, J=6.0, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.29-8.38 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)
27	A-26	i-Pr	EtO- 	R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (dd, J=5.7, 8.4 Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 8.00-8.06 (m, 4H), 8.28-8.37 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)
28	A-27	i-Pr	n-Pr- 	R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 12.70 (br s, 1H)

表 5

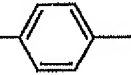
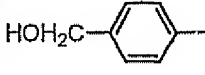
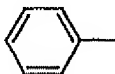
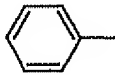
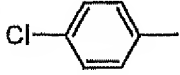
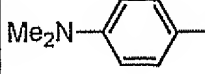
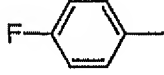
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
29	A-28	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.56-1.74 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 4H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 12.66 (brs, 1H)
30	A-29	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.31-8.42 (m, 3H), 12.69 (br s, 1H)
31	A-30	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.81 (brs, 1H)
32	A-31	Bn		S	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.82 (brs, 1H)
33	A-32	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.58 (m, 1H), 12.77 (br s, 1H).
34	A-33	Bn		R	2.76 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H).
35	A-35	Bn		S	2.74(dd, J=9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.99(dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.09-7.12(m, 5H), 7.47(t, J=9.0 Hz, 2H), 7.79(d, J=9.0 Hz, 2H), 8.14-8.25(m, 4H), 8.61(d, J=8.1 Hz, 1H), 12.84(brs, 1H)

表 6

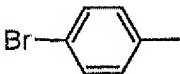
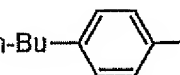
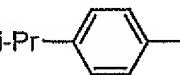
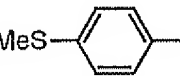
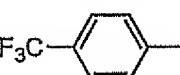
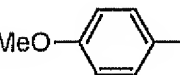
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
36	A-36	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.60 (m, 1H), 12.75 (br s, 1H).
37	A-37	Bn		R	0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.60 (br s, 1H).
38	A-38	Bn		R	1.26 (d, J=6.6 Hz, 6H), 2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.98 (dt, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H).
39	A-39	Bn		R	2.56 (s, 3H), 2.75 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.21 (m, 5H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H).
40	A-40	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H).
41	A-41	Bn		R	2.74 (dd, J=9.8, 13.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 7H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.47 Hz, 2H), 8.61 (d, J=9.2 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H).

表 7

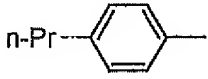
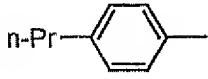
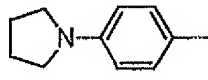
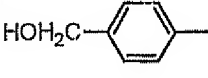
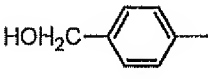
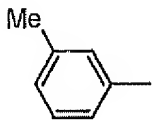
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
42	A-42	Bn		R	0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4 Hz, 13.6 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 13.50 (m, 1H)
43	A-43	Bn		S	0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.58-1.73 (m, 2H), 2.67 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.58 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.81 (brs, 1H)
44	A-44	Bn		R	1.90-2.10 (m, 4H), 2.74 (dd, J=9.8, 13.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.10-3.50 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 6.69 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.05-7.25 (m, 5H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.58 (d, J=8.6 Hz, 1H), 12.70 (m, 1H)
45	A-45	Bn		R	2.75 (dd, J=10.2, 13.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=5.4, 8.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.08-7.24 (m, 5H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
46	A-46	Bn		S	2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.85 (br s, 1H)
47	A-47	Bn		R	2.44 (s, 3H), 2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.18-8.24 (m, 2H), 8.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)



表 8

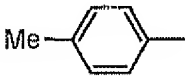
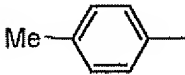
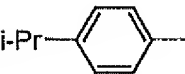
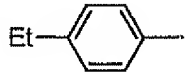
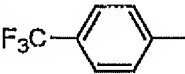
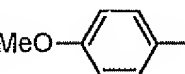
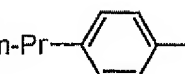
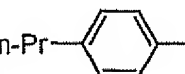
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
48	A-48	Me		R	1.21 (d, J=7.0 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.7 (m, 1H)
49	A-49	Me		S	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H)
50	A-50	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
51	A-51	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.71 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.00-8.08 (m, 4H), 8.37 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H)
52	A-52	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.40 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (m, 1H), 12.60 (m, 1H)
53	A-53	Me		R	1.21 (d, J=7.4 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.16 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
54	A-54	Me		R	0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.70 (m, 1H)
55	A-55	Me		S	0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.57-1.72 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.47 (m, 1H), 12.74 (brs, 1H)

表 9

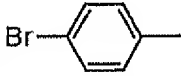
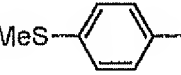
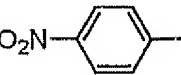
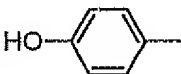
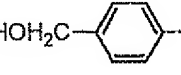
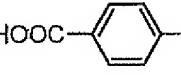
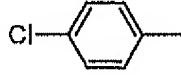
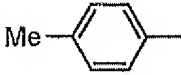
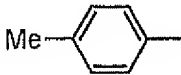
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
56	A-56	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.13-8.21 (m, 2H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
57	A-57	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
58	A-58	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.89 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.34-8.42 (m, 4H), 8.43-8.54 (m, 3H), 12.71 (br s, 1H)
59	A-59	Me		R	1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.21 (br s, 1H), 12.67 (br s, 1H)
60	A-60	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
61	A-61	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.89 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.17 and 8.24 (ABq, J=8.7 Hz, 4H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.70-12.30 (br s, 2H)
62	A-62	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe		R	1.69-1.96 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.50 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.78 (brs, 1H)
63	A-63	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SMe		R	1.69-1.97 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.26-2.51 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.02 (t, 7.8(9.0 Hz, 4H), 8.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.50 (m, 1H), 12.78(brs, 1H)
64	A-64	4-OH-Ph		R	2.42 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.86 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.88 (brs, 1H)

表 10

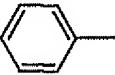
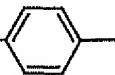
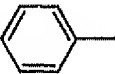
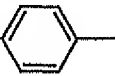
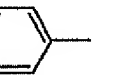
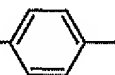
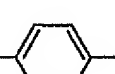
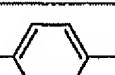
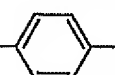
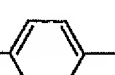
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
65	A-65	4-OH- Ph	Et- 	R	1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.72 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.84 (m, 1H)
66	A-66	H	Me- 		2.41 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.78 (brs, 1H)
67	A-67	H	Et- 		1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H)
68	A-68	H	Cl- 		3.77(d, J=4.2 Hz, 2H), 7.70(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 12.63(brs, 1H)
69	A-69	H			3.70 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.10-8.15 (m, 4H), 8.38 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.38 (d, J=5.4 Hz, 1H), 12.74 (brs, 1H)
70	A-70	H	i-Pr- 		1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.70 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 8.01-8.09 (m, 4H), 8.33-8.41 (m, 3H), 12.72 (br s, 1H)
71	A-71	H	n-Pr- 		0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.40 (m, 1H), 12.70 (m, 1H)
72	A-72	H	t-Bu- 		1.34 (s, 9H), 3.70 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 4H), 8.34-8.41 (m, 3H), 12.73 (br s, 1H)
73	A-73	H	MeO- 		3.70 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.13-7.19 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 4H), 8.33-8.41 (m, 3H), 12.70 (br s, 1H)
74	A-74	H	EtO- 		1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.71 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.33-8.41 (m, 3H), 12.72 (br s, 1H)

表 1 1

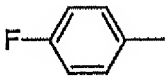
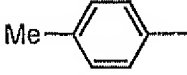
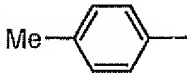
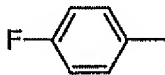
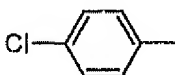
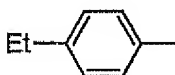
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
75	A-75	H			3.69 (s, 2H), 7.47 (t, J=8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J=9.3 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.75 (br s, 1H)
76	A-76	Indol-3-yl methyl		R	2.42 (s, 3H), 2.86 (dd, J=9.3, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
77	A-77	Indol-3-yl methyl		S	2.42(s, 3H), 2.86(dd, J=9.3, 14.4 Hz, 1H), 3.08(dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.92(m, 2H), 7.03-7.13(m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.45(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.97(d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03(d, J=8.1 Hz, 2H), 8.53(d, J=8.7 Hz, 1H), 10.73(s, 1H), 12.79(brs, 1H)
78	A-78	Indol-3-yl methyl		R	2.86 (dd, J=9.6, 14.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.5, 14.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.16-8.23 (m, 2H), 8.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.75 (br, 1H)
79	A-79	Indol-3-yl methyl		R	2.86 (dd, J=9.9, 14.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.2, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.55 (m, 1H), 10.73 (s, 1H) 12.80 (br s, 1H).
80	A-80	Indol-3-yl methyl		R	1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.73 (J=7.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, J=9.6, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.4, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.75 (br, 1H)

表 1 2


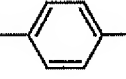
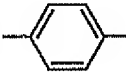
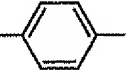

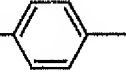
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
81	A-81	Indol-3-yl methyl	Et- 	S	1.25(t, J=7.5 Hz, 3H), 2.73(q, J=7.5 Hz, 2H), 2.86(dd, J=9.3, 14.1 Hz, 1H), 3.09(dd, J=4.8, 14.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 6.82-6.92(m, 2H), 7.04-7.13(m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.48(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06(d, J=8.1 Hz, 2H), 8.53 (m, 1H), 10.73(s, 1H), 12.86(brs, 1H)
82	A-82	Indol-3-yl methyl	n-Pr- 	S	0.93(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.59-1.74(m, 2H), 2.68(t, J=8.1 Hz, 2H), 2.86(dd, J=9.9, 14.7 Hz, 1H), 3.09(dd, J=5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.83-7.02(m, 2H), 7.04-7.13(m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.46(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.62(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05(d, J=7.8 Hz, 2H), 8.51(d, J=7.2 Hz, 1H), 10.72(s, 1H), 12.77(brs, 1H)
83	A-83	Indol-3-yl methyl	n-Bu- 	R	0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.87 (dd, J=9.0, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.1, 14.7 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H)
84	A-84	i-Bu	Me- 	R	0.75 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 4H), 8.33-8.39 (m, 2H), 8.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
85	A-85	i-Bu	Me- 	S	0.74 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.45 (m, 1H), 12.60 (br, 1H)
86	A-86	i-Bu	F- 	R	0.75 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.14-8.22 (m, 2H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)

表 1 3

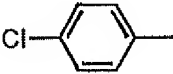
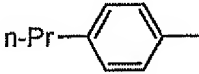
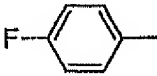
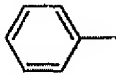
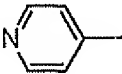
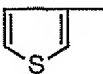
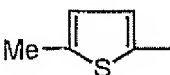
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
87	A-87	i-Bu		R	0.75 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
88	A-88	i-Bu		S	0.75 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.65 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.45 (m, 1H), 12.61 (br, 1H)
89	A-89	4-OH-Bn		R	2.62 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 6.52 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.14-8.25 (m, 4H), 8.54 (d, J=8.7 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H)
90	A-90	4-OH-Bn		R	2.62 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H), 6.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54-7.71 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.53 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 12.78 (br s, 1H)
91	A-91	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.99-8.00 (m, 4H), 8.38 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.38 (m, 1H), 8.82 (d, J=6.2 Hz, 2H), 12.45 (m, 1H)
92	A-92	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=3.0, 5.1 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 3H), 8.40 (dd, J=1.2, 3.0 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
93	A-93	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.61 (dd, J=6.6, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.72 (dd, J=1.5, 3.6 Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)

表 1 4

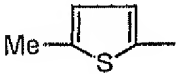
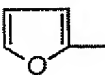

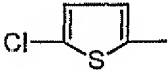
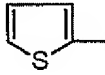
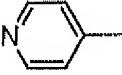
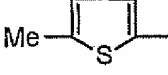
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
94	A-94	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.60 (dd, J=6.3, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 12.66 (br, 1H)
95	A-95	i-Pr		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=5.1, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.38 (dd, J=0.6, 3.3 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 8.06 (dd, J=0.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
96	A-96	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.29-8.39 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
97	A-97	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 3.60 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H)
98	A-98	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 14.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 14.1 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.21 (m, 5H), 7.31 (dd, J=3.6, 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
99	A-99	Bn		R	2.74 (dd, J=9.2, 13.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.0, 13.6 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.2 Hz, 2H), 12.80 (m, 1H)
100	A-100	Bn		R	2.56 (s, 3H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 8.13-8.20 (m, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H)

表 1 5

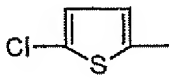
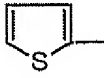
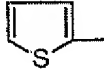
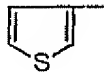
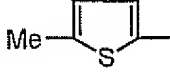

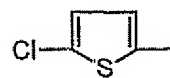
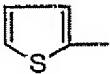
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
101	A-101	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=5.1, 9.0 Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 5H), 7.37 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.79 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
102	A-102	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.32 (dd, J=3.6, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
103	A-103	Me		S	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.32 (dd, J=3.6, 5.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H), 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
104	A-104	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.67 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=3.3, 4.8 Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H), 8.40 (dd, J=1.2, 3.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
105	A-105	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 2H), 8.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H)
106	A-106	Me		R	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J=1.5, 3.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=0.9, 3.3 Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 3H), 8.31-8.38 (m, 2H), 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
107	A-107	Me		R	1.20 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.36 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)



表 1 6

実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
108	A-108	Indol-3- yl methyl		R	2.86 (dd, J=9.6, 14.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.95 (dt, J=4.2, 9.0 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.92-7.98 (m, 4H), 8.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H)

## 試験例 1 MMP の単離と精製

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

MMP-9 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

MMP-8 は市販の Human Bone Marrow cDNA を用いて、PCR によって

- 5 Catalytic domain ( $^{99}\text{Phe} \sim ^{262}\text{Gly}$ )を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99A にクローニングし、IPTG (Isopropyl- $\beta$ -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した (Thau F. Ho、 M. Walid Qoronfleh、 Robert C. Wahl、 Trica A. Pulvino、 Karen J. Vavra、 Joe Falvo、 Tracey M. Banks、 Patricia G. Brake and
- 10 Richard B. Ciccarelli : Gene expression, purification and characterization of recombinant human neutrophil collagenase. Gene 146、 (1994) 297-301、本資料を若干改変し調製した)。不溶性画分からの MMP-8 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィーにより単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォー
- 15 ルディングを行い、活性型 MMP-8 を得た。

## 試験例 2 各種 MMP の酵素阻害活性の測定方法

MMP の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and

Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases : FEBS LETT., 296、 (1992)、263-266

- 20 の方法に準じた。基質 :  $\text{MOCAc-Pro-Leu-Gly-Leu-A}_2\text{Pr(DNP)-Ala-Arg-NH}_2$  は Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

(A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤

(B) 基質(合成基質)、阻害剤

- 25 (C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)

(D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC<sub>50</sub>は阻害(%)が50%になる濃度を示す。

上記の方法により測定した阻害活性を表17に示した。

表 1 7

化合物 No.	MMP-2 ( $\mu$ M)	MMP-8 ( $\mu$ M)	MMP-9 ( $\mu$ M)
A-2	0.053	1.29	1.79
A-14	0.0099	0.406	0.043
A-15	0.0318	0.702	0.831
A-34	0.051	0.52	0.82
A-35	0.050	1.12	1.03
A-48	0.030	4.71	0.47
A-52	0.017	2.93	0.23
A-64	0.070	5.77	1.14
A-92	0.057	0.79	0.91
A-96	0.0051	0.056	0.025

## 試験例 3

5 週齢の S l c - W i s t a r 系雄性ラットを室温 25℃、湿度 40～60%、  
明暗サイクル 12 時間の条件下で固形飼料 (C A - 1, 日本クレア製) と水道水  
を自由に摂取させ、1 週間の予備飼育を行った。その後、ラットをステンレス製  
5 代謝ケージに個別に収容し、7 週齢 (体重 150～180 g) で実験に使用した。  
E - 30 モノクローナル抗体 (日本腎臓学会誌 36 巻, 1994 年, p - 10  
6) を  $100 \mu\text{g} / 0.4 \text{ ml}$  / ラットとなるように生理的食塩水で希釈し、ラ  
ット尾静脈より投与した。化合物 (A-34) を 5% アラビアゴム溶液に懸濁し、E  
- 30 投与 1.5 時間前に 30 mg 経口投与し、以後 1 日に 1 回 30 mg を連続  
10 投与した。被験化合物投与後直ちにラットをステンレス製代謝ケージに個別に収  
容し、24 時間尿を採取した。採取した尿は、尿量測定後、室温で 3000 r p  
m、10 分間遠心分離し、上清を尿中蛋白排泄量の測定に用いた。尿中蛋白はピ  
ロガロールレッド法 (マイクロ T P - テストワコー, 和光純薬製) を用いて測定  
した。実験開始 5 日後あるいは 2 日後の尿中蛋白排泄量を薬剤無処置群に対して  
15 比較し、阻害率を算定した。蛋白抑制率を表 18 に示した。他の化合物について  
も同様に実験を行い、蛋白抑制率を表 18 に示した。

実験最終日 (5 日後) に血液を採取し、血中尿素窒素 (B U N) 濃度を測定し  
た。血中尿素窒素濃度については、尿素窒素 B - テストワコー (和光純薬製) を  
用いて測定し、薬物非処置群との比較により血中尿素窒素上昇抑制率を算出した。  
20 B U N 抑制率を表 18 に示した。他の化合物についても同様に実験を行い、B U  
N 抑制率を表 18 に示した。

表 1 8

化合物 No.	蛋白抑制 (%)	BUN 抑制 (%)
A-2	24.2	21.7
A-14	22.3	12.9
A-15	25.1	30.9
A-34	55.2	38.4
A-35	31.1	20.1
A-48	28.0	17.4
A-52	40.1	9.6
A-64	10.9	17.3
A-92	24.5 (day 2)	15.1
A-96	11.5	17.6

## 製剤例

## 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
5		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		HPC-L	16 mg
			1000 mg

- 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン
- 10 ターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合末に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

## 製剤例 2

- 15 以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	79 mg
		コーンスターチ	10 mg
		ステアリン酸マグネシウム	1 mg
20			100 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーン

25 ターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

## 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	コーンスターチ	42 mg
	HPC-L	3 mg

5 150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 10 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
15	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg

150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合  
20 する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

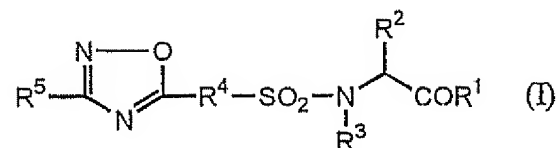
#### 産業上の利用可能性

本発明に係るオキサジアゾール環を有するスルホンアミド誘導体は、メタロプロ  
25 テアーゼ阻害活性を有し、糸球体障害の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。



## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



5 (式中、 $\text{R}^1$ は $\text{NHOH}$ 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

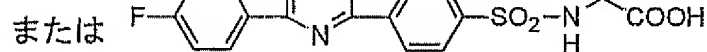
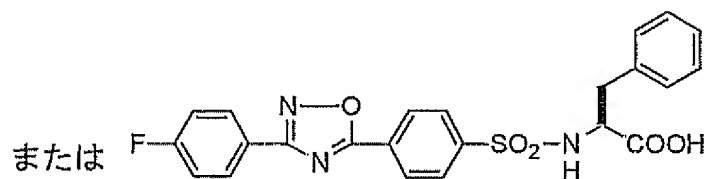
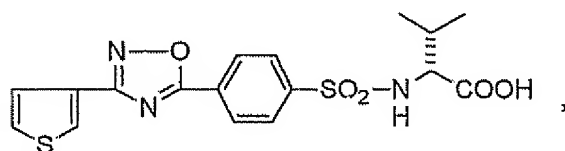
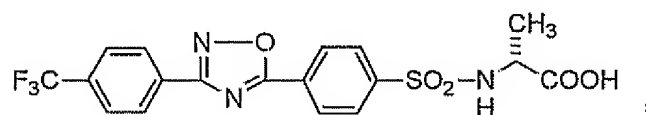
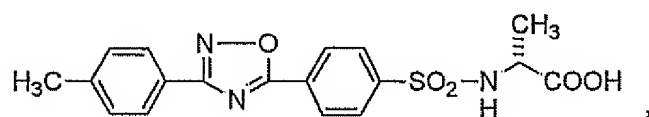
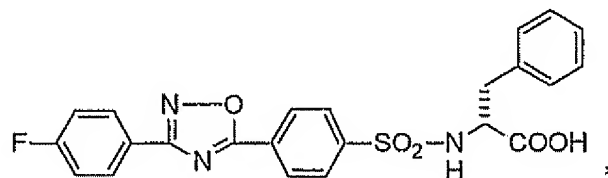
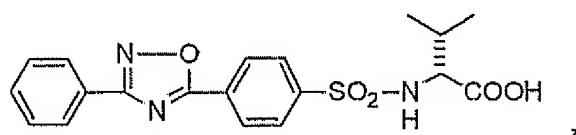
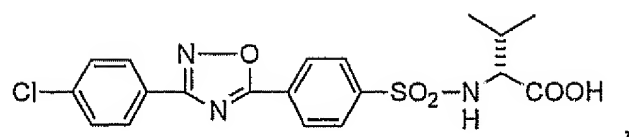
$\text{R}^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

10  $\text{R}^3$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$\text{R}^4$ は置換されていてもよいアリレン、または置換されていてもよいヘテロアリレン；

15  $\text{R}^5$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環基)で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する糸球体障害の治療または予防のための医薬組成物。

## 2. 式：



で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

3. 請求項2記載の化合物を有効成分として含有する系球体障害の治療または予防のための医薬組成物。

4. 系球体障害を治療するための医薬を製造するための請求項2記載の化合物の使用。

5. 請求項2記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の系球体障害を治療する方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03215

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D271/06, C07D413/04, C07D413/14, C07D413/12, A61K31/4245,  
A61K31/4439, A61P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D271/06, C07D413/04, C07D413/14, C07D413/12, A61K31/4245,  
A61K31/4439, A61P13/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/04780 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),	1-4
Y	04 February, 1999 (04.02.99), Claims (especially, Claim 31) & AU 9882439 A & EP 1029541 A1 & JP 11-509649 A	1-4
Y	WO 00/15213 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 23 March, 2000 (23.03.00), Claims; Compound No. 167 & AU 9956470 A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 July, 2001 (06.07.01)

Date of mailing of the international search report

24 July, 2001 (24.07.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03215

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 5  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 5 pertains to "methods for treatment of the human body by therapy", and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D271/06, C07D413/04, C07D413/14, C07D413/12, A61K31/4245, A61K31/4439, A61P13/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D271/06, C07D413/04, C07D413/14, C07D413/12, A61K31/4245, A61K31/4439, A61P13/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 99/04780 A1 (塩野義製薬株式会社)	1-4
Y	4. 2月. 1999 (04. 02. 99), クレーム (特にクレーム31) & AU 9882439 A & EP 1029541 A1 & JP 11-509649 A	1-4
Y	WO 00/15213 A1 (塩野義製薬株式会社) 23. 3月. 2000 (23. 03. 00), クレーム, 化合物167 & AU 9956470 A	1-4

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06. 07. 01

国際調査報告の発送日

24.07.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9840

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 5 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲5は「治療による人体の処置方法に関するもの」であって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。